Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. E. Bauereisen

KONTRAKTIONSDYNAMIK DES TRACHEALMUSKELS

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Bruno Rudolf Oßmann
aus Nürnberg

Würzburg, den 25. August 1980

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Würzburg

Vorstand: Professor Dr. med. E. Bauereisen

K O N T R A K T I O N S D Y N A M I K

D E S

T R A C H E A L M U S K E L S

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Bruno Rudolf Oßmann
aus Nürnberg

Würzburg, den 25. August 1980

Referent:	Professor Dr. med. U. Peiper
Korreferent:	Professor Dr. med. E. Bauereisen
Dekan:	Professor Dr. med. K.-H. Wulf

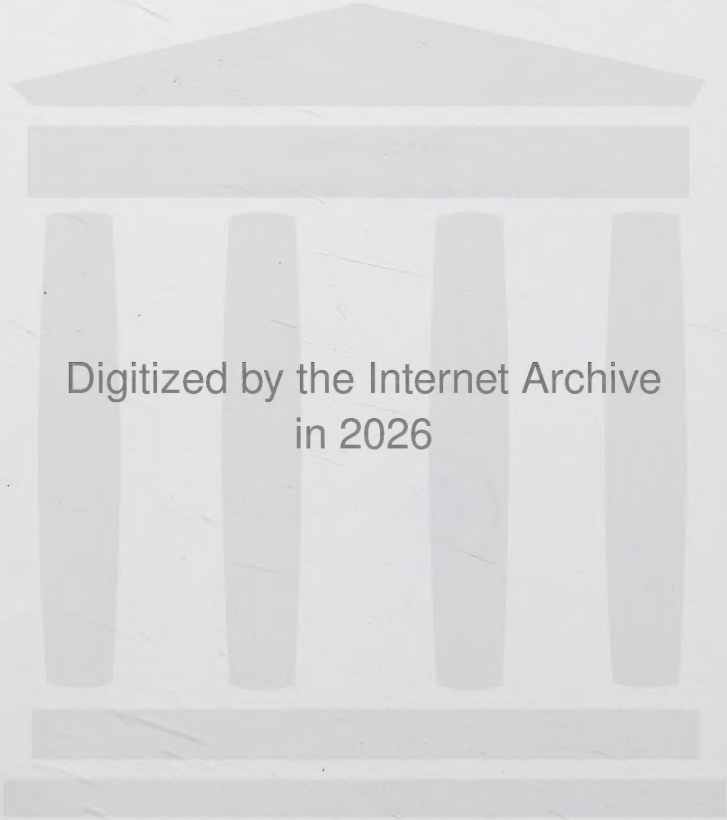
Tag der mündlichen Prüfung: 4. November 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meiner Frau

in Liebe und Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0095

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

EINLEITUNG 1

METHODIK 3
1. Präparation 3
2. Inkubationssystem 3
3. Messung der Muskelkontraktion 5
4. Aktivierung des Präparates 6
4.1. Kalium - Depolarisation 6
4.2. Acetylcholin - Aktivierung 7
4.3. Elektrische Feldreizung 7
5. Längsvibration des Präparates 8
6. Berechnung der Parameter 8
7. Statistische Auswertung 10

ERGEBNISSE 11
1. Einfluß der Aktivierungsdauer 11
1.1. Kalium - Depolarisation 11
1.2. Elektrische Feldreizung 14
2. Einfluß der Aktivierungsart 15
2.1. Parameter bei Aktivierung 15
2.1.1. Zeitparameter 15
2.1.2. Kraftparameter 16
2.2. Parameter nach Vibration 17
2.2.1. Zeitparameter 17
1) Zeitkonstante τ 17
2) Geschwindigkeit dT/dt des Kraftwiederanstiegs 19
2.2.2. Kraftparameter 20
1) Maximalkraft T_{max} 20
2) Kraftamplitude ΔT und relative Hemmung T_O % 20
3. Einfluß der Temperatur 22
3.1. Zeitparameter 22
1) Zeitkonstante τ 22
2) Geschwindigkeit dT/dt des Kraftwiederanstiegs 23

3.2. Kraftparameter 23
1) Maximalkraft T_{max} 23
2) Kraftamplitude ΔT und relative Hemmung T_O % 24
4. Einfluß der Vibrationsamplitude 26

DISKUSSION 28
1. Molekularer Mechanismus der Kontraktion 28
2. Reaktionsmodell der Aktin-Myosin-Interaktion . 30
2.1. Einfluß der Aktivierungsdauer 31
2.2. Einfluß der Aktivierungsart 33
2.2.1. Parameter bei Aktivierung 33
2.2.2. Parameter nach Vibration 34
2.3. Einfluß der Temperatur 36
2.4. Einfluß der Vibrationsamplitude 37
3. Getrennte Beeinflussung von Kraft- und Zeitparametern 38

ZUSAMMENFASSUNG 40

LITERATURVERZEICHNIS ..... I-V

E I N L E I T U N G

Die Dynamik der Kontraktion eines Muskels ist umfassend zu beschreiben durch eine Analyse der Kraft- und Geschwindigkeitsparameter.

Die Messung der Kraftparameter ist unter isometrischen Versuchsbedingungen problemlos zu bewerkstelligen (z.B. mit einem Dehnungsmeßstreifen).

Die Registrierung der Geschwindigkeitsparameter muß lastabhängig vorgenommen werden und kann daher nur über eine Untersuchung der Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen erfolgen (Hill, 1938).

Für den glatten Muskel gibt es drei Methoden, die es gestatten, Parameter für Kraft-Geschwindigkeitsbeziehungen zu erhalten:

1) Nachbelastete isotone Kontraktionen
   (Hellstrand, Johansson, 1975; Peiper, Laven, Ehl, 1975)
2) "Quick-Release" - Methode
   (Hellstrand, Johansson, Ringberg, 1972; Herlihy, Murphy, 1974)
3) Analyse der isometrischen Kontraktionen
   (Klemt, Peiper, 1978)

Demgegenüber steht die Berechnung der Reaktionskonstanten (Klemt, Peiper, Speden, Zilker, 1980). Sie beruht auf der Überlegung, daß während des Aktivierungsvorganges Diffusionsprozesse (z.B. von Calciumionen) ablaufen, die den limitierenden Faktor für die Geschwindigkeit der Kontraktion darstellen können. Nach erfolgter Aktivierung und Erreichen einer stabilen Maximalkraft werden die Querbrücken durch Längsvibration gelöst (Ljung, Sivertsson, 1972 und 1975). Hierbei soll trotz der vibrationsbedingten Muskelerschlaffung der O_2-Verbrauch des Präparates hoch bleiben (Ljung, Hallbäck, Sivertsson, Folkow, 1977). Nach Beendigung der Vibration erfolgt ein erneutes Anheften der gelösten Querbrücken. Die

Kinetik dieser Kraftentwicklung wird nun nicht mehr durch die Aktivierungsprozesse limitiert, sondern nur noch von der Geschwindigkeit der Aktin-Myosin-Interaktion bestimmt.

An der Portalvene verläuft der Wiederanstieg der Kraft nach Vibration monoexponentiell (Klemt et al., 1980). Der Kraftentwicklung liegt somit ein monoexponentieller bzw. pseudomonoexponentieller Prozess zugrunde. Die Kinetik dieses Prozesses steht in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Begriff der Muskelkontraktilität. Unter Muskelkontraktilität ist die Geschwindigkeit der Aktin-Myosin-Interaktionen der einzelnen Querbrücken zu verstehen. Hiermit kann die Geschwindigkeit dieser Interaktionen beurteilt und von der alleinigen Veränderung der Kraftentfaltung abgetrennt werden (Bauereisen, 1971).

Bei der Portalvene ändern sich die Geschwindigkeitsparameter unabhängig von den Kraftparametern (Peiper, Laven, 1976). Die Geschwindigkeitskonstanten wurden bei den Versuchen an der Portalvene nur durch Temperatur und Aktivierungsdauer beeinflußt, jedoch nicht von der Aktivierungsart und von den Parametern der Vibration (Klemt et al., 1980).

Aufgabe der vorliegenden Studie war es, analoge Untersuchungen am Trachealmuskel durchzuführen. Es sollte auch für dieses Präparat geprüft werden, ob die Methode der Längsvibration eine Beurteilung der Kontraktilität gestattet. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es zu untersuchen, wie sich die Kontraktilität des Trachealmuskels bei Variation der Stimulationsdauer, der Aktivierungsart und der Temperatur verhält.

METHODIK

1. Präparation

Als Versuchstiere dienten 22 Ratten des Stammes Wistar beiderlei Geschlechts. Die Tiere wogen durchschnittlich 342 ± 167 g und waren zwischen 3 und 7 Monate alt. Die Ratten starben durch Entbluten nach Durchtrennung der A. carotis communis in Äthernarkose. Nach Freilegen der Trachea wurde ein ca. 1 cm langes Stück derselben zwischen Larynx und Thorax nach sorgfältiger makroskopischer Präparation aus dem umgebenden Gewebe entnommen. Unter einem Operationsmikroskop mit 6-facher Vergrößerung erfolgte die weitere Präparation (vorsichtiges Entfernen eventuell anhängender Gefäß- und Adventitiareste) in einem Bad mit auf 37 °C temperierter Tyrodelösung. Nach Abschneiden eines Trachealringes vom caudalen Ende wurde dieser in der Mitte der pars cartilaginea so durchtrennt, daß sich auf beiden Seiten der pars membranacea etwa gleich viel Knorpel befand; an diesen Knorpelstücken wurde das Präparat in die Versuchsanordnung eingehängt.

Vom Beginn der Narkose bis zum Einbringen des Präparates in das Inkubationssystem vergingen durchschnittlich 20 Minuten.

2. Inkubationssystem

Der durchtrennte Trachealring wurde, wie Abb. 1 zeigt, mittels zweier Häkchen, die durch die Knorpelstücke beidseits der pars membranacea gespießt waren, so in das Inkubationssystem eingehängt, daß das eine Ende an einem Dehnungsmeßstreifen (Typ SG 4-500, Hellige), das andere Ende an einem Vibrator (Typ 101, Ling Inc.) befestigt war. Der Abstand zwischen beiden Befestigungspunkten war variabel und wurde so gewählt, daß das Präparat mit einer Kraft von 2 mN gedehnt war; dieser Wert hatte sich in Vorversuchen als günstig herausgestellt.

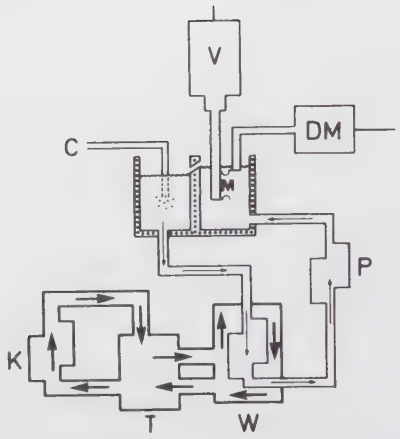


Abb. 1: Schematische Darstellung des Inkubationssystems (M = Muskel, V = Vibrator, DM = Dehnungsmeßstreifen, C = Carbogen, P = Kreiselpumpe, W = Wärmeaustauscher, T = Thermostat, K = Kälteaggregat)

Der Muskel befand sich während des Versuchs in zirkulierender Tyrodelösung (Zusammensetzung s. Tab. 1). Die Zirkulation der Tyrodelösung wurde in einem geschlossenen System durch eine Kreiselpumpe aufrechterhalten. Die Temperaturkonstanz war über einen Wärmeaustauscher und einen Thermostaten gewährleistet. Die Badtemperatur war entweder auf 37 ^{o}C eingestellt oder konnte über ein Kälteaggregat auf 25 ^{o}C bzw. auf 15 ^{o}C erniedrigt werden, die pH-Wert-Konstanz war durch Carbogen-Durchperlung (95 % O_2, 5 % CO_2) gesichert.

Tab. 1: Zusammensetzung der Tyrodelösung

	mmol/l	mosm/l
NaCl	132.2	264.4
KCl	4.8	9.6
$CaCl_2$	2.5	7.5
$MgCl_2$	0.49	1.5
$NaHCO_3$	11.9	23.8
NaH_2PO_4	0.36	0.72
Glucose	5.05	5.05
Pyruvat	2.0	2.0
	159.3	314.57

3. Messung der Muskelkontraktion

Die Erfassung der Kraftentwicklung des isolierten Trachealmuskels erfolgte unter isometrischen Bedingungen durch einen Dehnungsmeßstreifen (Typ SG 4-500, Hellige) mit einer ungedämpften Eigenfrequenz von 360 Hz. Nach Verstärkung des elektrischen Signals durch einen Trägerfrequenzverstärker (Typ TF 19, Hellige) konnte der Kraftverlauf gleichzeitig auf einem Direktschreiber (Typ L 1060, Linseis, Papiergeschwindigkeit 1000 mm/h) beobachtet und auf einem Lochstreifen (Typ 4070, Fazit, 8-Kanal, maximale Stanzfrequenz 75 Hz) sowie auf einem Magnetband (Typ Mini-Log 4, Philips) gespeichert werden (Abb. 2).

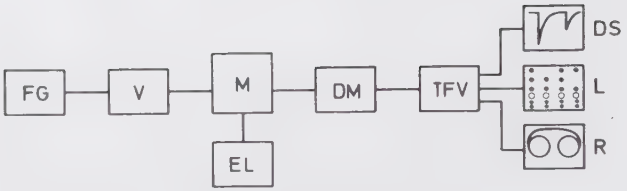


Abb. 2: Blockbildschaltung der Meß- und Registriergeräte (FG = Frequenzgenerator, V = Vibrator, M = Muskel, DM = Dehnungsmeßstreifen, TFV = Trägerfrequenzverstärker, DS = Direktschreiber, L = Lochstreifen, R = Magnetband-Recorder, EL = Elektrische Feldreizung)

4. Aktivierung des Präparates

4.1. Kalium-Depolarisation

Extrazelluläre Lösungen mit erhöhtem Kalium-Gehalt bedingen eine Depolarisation der Zellmembran. Eine sichere und vollständige Depolarisation wird durch eine Tyrodelösung erreicht, in welcher das Natrium äquimolar durch Kalium ersetzt wurde (Tab. 2).

Die nach einem raschen Lösungswechsel ausgelöste Kontraktion erfolgte dabei durch Depolarisation der Muskelzellmembran sowie durch eine depolarisationsbedingte Freisetzung von Acetylcholin aus den Endigungen der parasympathischen Nerven.

Nach Versuchsende wurde die Versuchsanlage wiederholt mit normaler Tyrodelösung durchspült, um die kaliumreiche Lösung zu entfernen.

Tab. 2: Zusammensetzung der Kalium-Tyrodelösung

	mmol/l	mosm/l
KCl	137.0	274.0
$CaCl_2$	2.5	7.5
$MgCl_2$	0.5	1.5
$NaHCO_3$	11.9	23.8
NaH_2PO_4	0.36	0.72
Glucose	5.05	5.05
	157.31	312.57

4.2. Acetylcholin-Aktivierung

Durch Einpipettieren von Acetylcholin-Stammlösung 1:1000 erreichte die ACh-Konzentration der Badlösung einen Wert von 10 µM. Diese Konzentration gewährleistete eine maximale Aktivierung.

Nach Beendigung der Acetylcholin-Aktivierung wurde die Versuchsanlage wiederholt mit normaler Tyrodelösung durchspült, um die ACh-Konzentration rasch zu senken. Eine Pause von 1 Stunde diente dazu, eine vollständige Erholung des Präparates zu ermöglichen.

4.3. Elektrische Feldreizung

Die elektrische Reizung erfolgte im Sinne einer "all-over"-Reizung zwischen zwei Platinelektroden in einem elektrischen Feld, das durch einen Wechselstrom (Frequenz 50 Hz, Stromstärke 100 mA) erzeugt wurde. In Vorversuchen war ermittelt worden, daß die bei elektrischer Reizung entwickelte Kraft in Abhängigkeit von der Stärke des Reizstroms einen S-förmigen Verlauf zeigt. Ab einer Stromstärke von 100 mA war keine wesentliche Steigerung der Kraftamplitude mehr zu erreichen (Abb. 3).

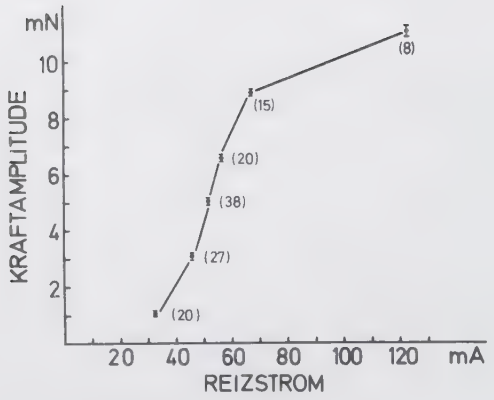


Abb. 3: Amplitude der Kraftentwicklung bei elektrischer Feldreizung in Abhängigkeit von der Stärke des Reizstroms

5. Längsvibration des Präparates

Durch sinusförmige Längsvibration des aktivierten Präparates wurde die Kontraktion unterbrochen und mußte nach Abschalten des Vibrators vom Muskel neu aufgebaut werden. Die Vibration erfolgte streng symmetrisch; etwaige Abweichungen wurden durch Anlegen einer Gleichspannung korrigiert.

Die Vibrationsamplitude konnte über die Stromstärke zum Vibrator verändert werden und bewegte sich zwischen 10 und 300 µm. Unverändert blieben Vibrationsfrequenz (100 Hz) und Vibrationsdauer (2 sec).

6. Berechnung der Parameter

Die Änderung der vom Muskel entwickelten Kraft wurde über die auf Lochstreifen registrierten Werte von einem Digital-Computer (Telefunken TR 440) im Rechenzentrum der Universität Würzburg analysiert. Mittels einer FIT-Prozedur konnte mit guter Korrelation eine Exponentialfunktion approximiert

werden; der Korrelationskoeffizient betrug durchweg zwischen 0.98 und 0.99.

Die allgemeine Formel für eine monoexponentielle Zunahme der vom Muskel entwickelten Kraft lautet:

$$T = -A \cdot \exp^{-B \cdot t} + C$$

(T = Kraft; t = Zeit; A,B,C = Konstante)

Daraus wurden folgende Parameter berechnet:

- Zeitkonstante $\tau = -\frac{1}{B}$
- Geschwindigkeit dT/dt des Kraftwiederanstiegs am Startpunkt der Exponentialfunktion nach Vibration = $A \cdot B$
- Maximalkraft $T_{max} = C$
- Amplitude ΔT des Kraftwiederanstiegs nach Vibration = A
- Relative Hemmung T_0 % im Verhältnis zur Maximalkraft (Kraft T_0 am Ende der Vibration, angegeben in Prozent der vor Beginn der Vibration erreichten Maximalkraft)

$$= 100 \cdot \frac{C - A}{C}$$

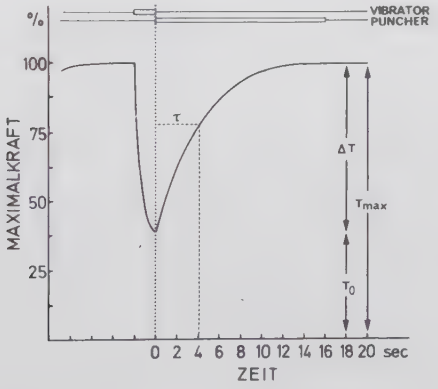


Abb. 4: Graphische Darstellung der berechneten Parameter

7. Statistische Auswertung

Zur Überprüfung der Aussagefähigkeit der Ergebnisse wurden foldende statistische Berechnungen durchgeführt:

-- Mittelwert $\bar{x} = \frac{\Sigma x}{n}$

-- Standardabweichung der Einzelwerte vom Mittelwert

$$s_x = \sqrt{\frac{\Sigma x^2 - \frac{\Sigma x \cdot \Sigma x}{n}}{n - 1}}$$

-- Mittlerer Fehler des Mittelwertes

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$$

Die Angabe des Mittelwertes erfolgt grundsätzlich zusammen mit dem mittleren Fehler des Mittelwertes.

Die Signifikanz zweier Meßwerte wurde mit dem t - Test überprüft:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_{\bar{x}_1}^2 + s_{\bar{x}_2}^2}}$$

Die statistische Sicherheit P wurde der Tabelle der Studentverteilung entnommen. Ab $P < 0.05$ kann ein statistisch signifikanter Unterschied zweier Meßwerte angenommen werden. Konnte ein solcher nicht festgestellt werden, so wurde dies in den folgenden Tabellen mit der Abkürzung "n.s." (= nicht signifikant) bezeichnet.

E R G E B N I S S E

1. Einfluß der Aktivierungsdauer

Unter Aktivierungsdauer ist die Zeit zu verstehen, in der der Muskel einem kontraktionsauslösenden Reiz ausgesetzt ist. Als Voraussetzung für die weiteren Untersuchungen galt es, zunächst zu klären, welchen Einfluß diese Stimulationsdauer auf die Kraftparameter (T_{max}, ΔT, T_O %) und die Zeitparameter (τ, dT/dt) des Wiederanstiegs der Kraft nach Vibration hat.

1.1. Kalium-Depolarisation

Diese Versuchsserie wurde mit 10 Präparaten durchgeführt. Die Vibration erfolgte mit einer Frequenz von 100 Hz und einer Amplitude von 110 µm über 2 sec.

Die Aktivierungsdauern bei der Kalium-Depolarisation wurden in 3 Gruppen zusammengefaßt:

-- Gruppe 1: 409 - 819 sec, Mittelwert 685 sec
-- Gruppe 2: 819 - 1638 sec, Mittelwert 1136 sec
-- Gruppe 3: 1638 - 3267 sec, Mittelwert 2129 sec

37 °C	685 sec	P <	1136 sec	P <	2129 sec
n	32		34		35
τ (sec)	15.80 ± 0.57	n.s.	15.43 ± 0.54	0.005	17.92 ± 0.82
T_{max} (mN)	5.62 ± 0.25	0.05	4.94 ± 0.23	n.s.	4.43 ± 0.21
ΔT (mN)	2.83 ± 0.15	n.s.	2.53 ± 0.15	0.05	2.07 ± 0.15
T_O %	50.37 ± 1.07	n.s.	49.08 ± 1.23	0.005	54.08 ± 1.38
dT/dt (mN/sec)	0.187 ± 0.012	n.s.	0.172 ± 0.012	0.005	0.125 ± 0.012

Tab. 3: Kraft- und Zeitparameter des Kraftwiederanstiegs nach Vibration bei Kalium-Depolarisation in Abhängigkeit von der Aktivierungsdauer

Die Meßwerte aus Tab. 3 zeigen, daß die Kraftparameter bei unterschiedlicher Aktivierungsdauer im allgemeinen keine größeren Unterschiede aufweisen. Da jedoch bei der Maximalkraft T_{max} eine auch statistisch signifikante abnehmende Tendenz zu beobachten ist, und da die relative Hemmung T_O % im Verhältnis zur Maximalkraft bei konstanter Vibrationsamplitude gleich bleibt, muß auch die Amplitude ΔT des Kraftwiederanstiegs geringfügig abnehmen.

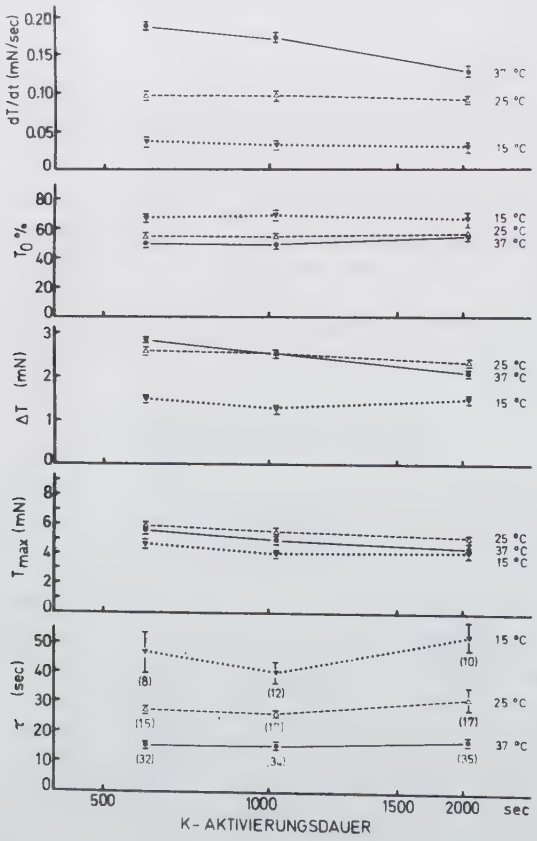


Abb. 5: Einfluß der Aktivierungsdauer auf Kraft- und Zeitparameter des Kraftwiederanstiegs nach Vibration während Kalium-Depolarisation

Die Zeitkonstante τ ändert sich von Gruppe 1 zu Gruppe 2 kaum, lediglich in Gruppe 3 ist sie mit einer Signifikanz von $P < 0.005$ etwas erhöht. Dies bedingt auch die Abnahme der Geschwindigkeit dT/dt des Kraftanstiegs.

Abb. 5 zeigt eine zusammenfassende Darstellung des Einflusses der Aktivierungsdauer auf die verschiedenen Parameter. Dort ist auch das Verhalten des Präparates bei 25 °C und 15 °C dargestellt; eine Besprechung des Einflusses der Temperatur erfolgt jedoch erst in Abschnitt 3.

In einer weiteren Untersuchung wurde das Verhalten des Muskels bei kürzeren Aktivierungsdauern bis ca. 1000 sec beobachtet. Das besondere Interesse galt hier den Werten der Zeitkonstanten τ (Abb. 6). Bei der Aktivierung und nach einer Vibration erfolgt der Kraftwiederanstieg unabhängig von der Aktivierungsdauer mit einem konstanten τ von ca. 25 sec. Der Befund der ersten Untersuchungsreihe wurde bestätigt: die Zeitkonstante τ ändert sich während der gesamten Aktivierungsdauer nicht signifikant.

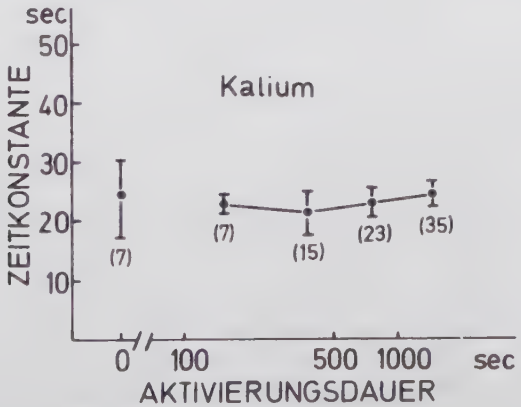


Abb. 6: Einfluß der Aktivierungsdauer auf die Zeitkonstante τ des Kraftwiederanstiegs nach Vibration während Kalium-Depolarisation

Um die Frage zu klären, ob bei der Aktivierung Diffusionsprozesse die Geschwindigkeit des Kraftanstiegs limitieren, wurden Versuche mit elektrischer Reizung durchgeführt, da hier die Diffusionswege kürzer sind.

1.2. Elektrische Feldreizung

Diese Versuchsserie wurde mit 11 Präparaten durchgeführt. Die Vibration erfolgte mit einer Frequenz von 100 Hz und einer Amplitude von 300 µm über 2 sec.

Bei elektrischer Feldreizung verhält sich die Zeitkonstante τ in Abhängigkeit von der Aktivierungsdauer anders als bei Kalium-Depolarisation (Abb. 7).Bei der Aktivierung oder nach einer Vibration ergeben sich Zeitkonstanten um 11 sec. Im Vergleich zu der Aktivierung durch Kalium-Depolarisation (Abb. 6) reagiert der Muskel mit größerer Geschwindigkeit, was auf einen geringeren Einfluß der Diffusionsprozesse zurückzuführen ist. Nach längerer Stimulationsdauer bis ca. 1000 sec erhöht sie sich bis auf den 4-fachen Wert.

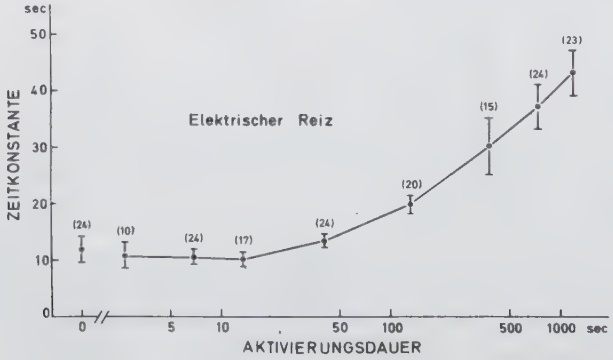


Abb. 7: Einfluß der Aktivierungsdauer auf die Zeitkonstante τ des Kraftwiederanstiegs nach Vibration während elektrischer Feldreizung

2. Einfluß der Aktivierungsart

2.1. Parameter bei Aktivierung

Die Aktivierung der Präparate erfolgte durch elektrische Feldreizung (EL: 50 Hz, 100 mA), Kalium-Tyrodelösung (K: s. Tab. 2) oder Acetylcholingabe (ACh: 10 µM). Unter Vernachlässigung einer initialen Abweichung von der approximierten Exponentialfunktion, hervorgerufen durch die Aktivierungsprozesse, wurde die Zeitkonstante τ und die Maximalkraft T_{max} aus den Daten des Kraftanstiegs berechnet.

Diese Untersuchung erfolgte an 15 Präparaten.

2.1.1. Zeitparameter

37 °C	τ (sec)
EL	5.60 ± 0.73 (15)
$P < 0.0005$	
K	14.95 ± 0.93 (22)
n.s.	
ACh	22.80 ± 4.35 (11)

Tab. 4: Zeitkonstante τ in Abhängigkeit von der Aktivierungsart

Aus Tab. 4 ist eine deutliche Abhängigkeit der Zeitkonstanten τ von der Aktivierungsart zu erkennen. Am schnellsten kontrahiert sich der Trachealmuskel bei elektrischer Reizung, die 2.7-fache Zeit benötigt er bei Kalium-Depolarisation, die 4-fache Zeit bei Acetylcholin-Aktivierung.

2.1.2. Kraftparameter

37 °C	T_{max} (mN)
EL	7.33 ± 0.50 (15)
n.s.	
K	7.28 ± 0.40 (22)
n.s.	
ACh	7.97 ± 0.58 (11)

Tab. 5: Maximalkraft T_{max} in Abhängigkeit von der Aktivierungsart

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den durch die unterschiedlichen Aktivierungsarten jeweils erreichten maximalen Kraftentwicklungen werden aus Tab. 5 nicht deutlich. Es zeigt sich lediglich die Tendenz, daß der durch elektrischen Reiz bzw. durch Kalium-Tyrodelösung aktivierte Muskel eine etwas geringere Maximalkraft entwickelt als bei Acetylcholin-Aktivierung.

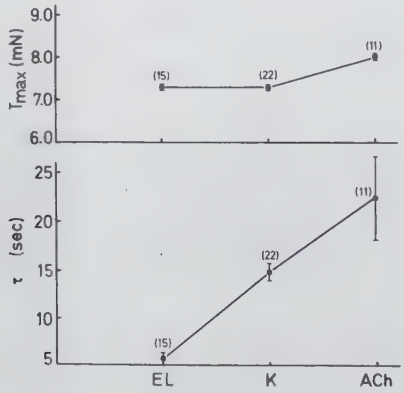


Abb. 8: Einfluß der Aktivierungsart auf Zeitkonstante τ und Maximalkraft T_{max} bei der Aktivierung

2.2. Parameter nach Vibration

Diese Versuchsreihe wurde an 25 Präparaten durchgeführt. Die Vibration erfolgte mit einer Frequenz von 100 Hz und einer Amplitude von 80 - 160 µm über 2 sec.

2.2.1. Zeitparameter

1) Zeitkonstante τ

37 °C	τ (sec)
EL	5.75 ± 0.53 (20)
P < 0.0005	
K	17.92 ± 0.81 (16)
P < 0.0005	
ACh	44.19 ± 4.87 (23)

Tab. 6: Zeitkonstante τ nach Vibration in Abhängigkeit von der Aktivierungsart

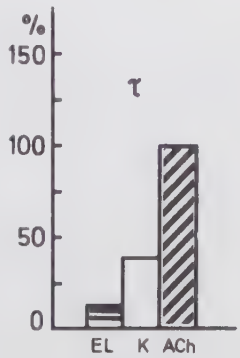


Abb. 9: Prozentuale Gegenüberstellung der Werte aus Tab. 6 (Zeitkonstante bei Acetylcholin-Aktivierung = 100 %)

Bei einem Vergleich mit Tab. 4 sieht man, daß die Zeitkonstanten des Wiederanstiegs der Kraft nach Vibration größer sind als die entsprechenden Werte bei den Aktivierungen. Das Verhältnis der Werte zueinander ist jedoch ähnlich. Die kürzeste Zeitkonstante weist der Trachealmuskel bei elektrischer Reizung auf, die dreifache Zeit benötigt er bei Kalium-Depolarisation, jedoch knapp 8-mal soviel Zeit bei Acetylcholin-Aktivierung. Die Zeitkonstante scheint also auch nach Vibration in deutlicher Abhängigkeit von der Aktivierungsart zu stehen. Möglicherweise wird aber dieser Befund bei Kalium- bzw. Acetylcholin-Aktivierung durch einen Effekt der Stimulationsdauer hervorgerufen oder nur verstärkt, der mit der angewendeten Methodik nicht nachgewiesen werden konnte. Auf diesen Sachverhalt wird später noch näher eingegangen.

Setzt man, um das Verhältnis der Zeitkonstanten zueinander besser darstellen zu können, die Zeitkonstante der langsamsten Aktivierung gleich 100 %, so ergibt sich das in Abb. 9 gezeigte Bild.

Auffallend ist der verhältnismäßig hohe Wert der Zeitkonstanten des Kraftwiederanstiegs nach Vibration unter Acetylcholin-Aktivierung. Eine genaue Analyse des Kraftanstiegs nach Vibration ließ bei dieser Aktivierungsart in einigen Fällen eine deutliche Abweichung vom monoexponentiellen Verlauf erkennen; dies spiegelt sich auch in dem relativ geringen Wert für den Korrelationskoeffizienten von R = 0.92 wieder.

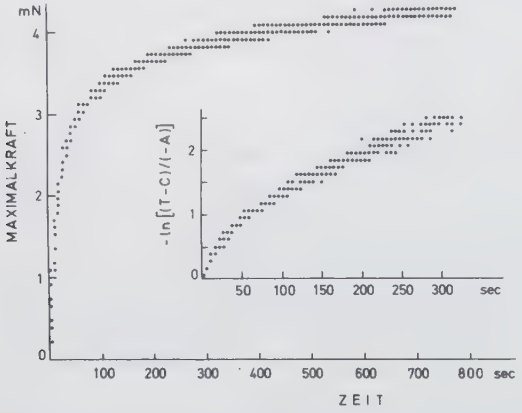


Abb. 10: Graphische Darstellung der Meßwerte, die bei einem Kraftwiederanstieg nach Vibration während Acetylcholin-Aktivierung registriert wurden. Das Inset zeigt dieselben Meßwerte in der linearisierten Form der exponentiellen Kraftzunahme.

In Abb. 10 ist als Beispiel ein Kraftanstieg nach Vibration unter Acetylcholin-Aktivierung durch die im einzelnen gemessenen Werte dargestellt. Die gleichen Daten sind auch in der linearisierten Form

$$- \ln \left[(T-C)/(-A) \right] = B \cdot t$$

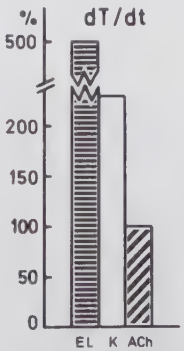
ausgedruckt worden, aus der deutlich wird, daß der exponen-

tielle Anstieg nicht mit konstanter Steigung erfolgt. Die Kraftentwicklung nach Vibration während Acetylcholin-Aktivierung verläuft demnach nicht monoexponentiell; sie beginnt mit einer initial raschen Kraftzunahme, für die sich eine Zeitkonstante von 23.10 sec errechnet, um dann in einen langsamen Kraftanstieg mit einer Zeitkonstanten von 50.57 sec überzugehen. Die Zeitkonstante für den raschen Wiederanstieg der Kraft entspricht größenordnungsmäßig derjenigen bei Kalium-Depolarisation.

2) Geschwindigkeit dT/dt des Kraftwiederanstiegs

Die Zeitkonstanten bei den verschiedenen Aktivierungsformen (Tab. 6) bedingen das Verhalten von dT/dt (Tab. 7 und Abb. 11): die höchste Geschwindigkeit am Beginn des Wiederanstiegs der Kraft erreicht der Trachealmuskel bei elektrischer Reizung, bei Kalium-Depolarisation und Acetylcholin-Aktivierung reagiert er wesentlich langsamer, wobei unter Acetylcholin-Aktivierung die Abweichung vom monoexponentiellen Verlauf der Kraftentwicklung berücksichtigt werden muß.

37 °C	dT/dt (mN/sec)
EL	0.502 ± 0.054 (20)
P < 0.0005	
K	0.232 ± 0.036 (16)
P < 0.0025	
ACh	0.101 ± 0.019 (23)



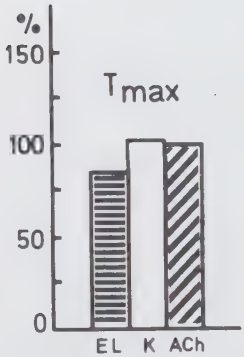
Tab. 7: Geschwindigkeit dT/dt des Kraftwiederanstiegs nach Vibration in Abhängigkeit von der Aktivierungsart

Abb. 11: Prozentuale Gegenüberstellung der Werte aus Tab. 7 (Geschwindigkeit des Kraftwiederanstiegs bei Acetylcholin-Aktivierung = 100 %)

2.2.2. Kraftparameter

1) Maximalkraft T_{max}

37 °C	T_{max} (mN)
EL	5.73 ± 0.47 (20)
n.s.	
K	6.85 ± 0.78 (16)
n.s.	
ACh	6.78 ± 0.28 (23)



Tab. 8: Maximalkraft T_{max} nach Vibration in Abhängigkeit von der Aktivierungsart

Abb. 12: Prozentuale Gegenüberstellung der Werte aus Tab. 8 (Maximalkraft bei Acetylcholin-Aktivierung = 100 %)

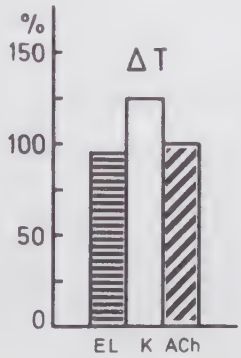
Aus Tab. 8 sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den jeweils erzielten Endwerten der Kraftentwicklung zu entnehmen. Die bei elektrischer Reizung erreichte Maximalkraft bleibt jedoch etwas unter den Werten des durch Kalium bzw. Acetylcholin aktivierten Muskels. Eine prozentuale Gegenüberstellung zeigt Abb. 12.

2) Kraftamplitude ΔT und relative Hemmung T_O %

Das Ausmaß des Kraftanstiegs ΔT nach Vibrationsende zeigt keine signifikante Abhängigkeit von der Aktivierungsart (Tab. 9), ist jedoch bei Kalium-Depolarisation auffallend größer im Vergleich zur Aktivierung durch elektrischen Reiz bzw. Acetylcholin (Abb. 13). Dieses Verhalten kann nur zum geringen Teil durch die größere Maximalkraft T_{max} bei Kalium-Aktivierung erklärt werden. Eine weitere Analyse dieser Befunde ergab, daß unter Kalium-Depolarisation eine stärkere Kontraktionshemmung als unter elektrischem Reiz bzw. Acetylcholin-Aktivierung erzeugt werden konnte. Setzt man die

mechanische Spannung während der Vibration zur Maximalkraft T_{max} in Beziehung (T_0 %), so ist der stärkere Vibrationseffekt bei der Kalium-Aktivierung deutlich (Tab. 10, Abb. 14).

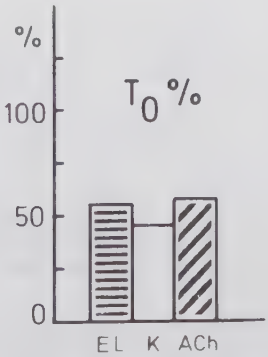
37 °C	Δ T (mN)
EL	2.76 ± 0.36 (20)
n.s.	
K	3.97 ± 0.69 (16)
n.s.	
ACh	2.92 ± 0.18 (23)



Tab. 9: Amplitude ΔT des Kraftwiederanstiegs nach Vibration in Abhängigkeit von der Aktivierungsart

Abb. 13: Prozentuale Gegenüberstellung der Werte aus Tab. 9 (Kraftamplitude bei Acetylcholin-Aktivierung = 100 %)

37 °C	T_0 % (mN)
EL	55.02 ± 3.09 (20)
P < 0.0125	
K	45.01 ± 2.72 (16)
P < 0.025	
ACh	57.01 ± 2.41 (23)



Tab. 10: Relative Kraft T_0 % während der Vibration (im Verhältnis zur vorher erreichten Maximalkraft) in Abhängigkeit von der Aktivierungsart

Abb. 14: Graphische Darstellung der Werte aus Tab. 10

3. Einfluß der Temperatur

Die Versuche wurden bei 37 °C, 25 °C und 15 °C an 10 Präparaten durchgeführt. Als Aktivierungsart bot sich die Kalium-Depolarisation an, da die Aktivierungsdauer keinen Einfluß auf die verschiedenen Parameter hat (Tab. 3).

Die Vibration erfolgte mit einer Frequenz von 100 Hz und einer Amplitude von 110 µm über 2 sec. Die mittlere Aktivierungsdauer der Präparate betrug 2129 sec.

Eine zusammenfassende graphische Darstellung des nachstehend näher beschriebenen Verhaltens der Parameter wurde bereits gegeben (Abb. 5).

3.1. Zeitparameter

1) Zeitkonstante τ

Die Mittelwerte für die Zeitkonstante des Kraftwiederanstiegs bei 37 °C, 25 °C und 15 °C sind in Tab. 11 zusammengefaßt.

τ (sec)	37 °C		25 °C		15 °C
	P < 0.0005		P < 0.0005		
K	17.92 ± 0.81	(35)	30.92 ± 3.33	(17)	50.25 ± 4.20 (10)

Tab. 11: Zeitkonstante τ des Kraftwiederanstiegs nach Vibration bei Kalium-Depolarisation in Abhängigkeit von der Temperatur

Wie diese Tabelle zeigt, nimmt die Zeitkonstante τ mit abnehmender Temperatur signifikant zu (P < 0.0005). Damit ergibt sich für die Zeitkonstante ein Q_{10} - Wert von 1.51 für den Temperatursprung von 25 °C auf 37 °C bzw. von 1.67 für den Temperatursprung von 15 °C auf 25 °C.

2) Geschwindigkeit dT/dt des Kraftwiederanstiegs

Die Mittelwerte für die Geschwindigkeit dT/dt des Kraftwiederanstiegs bei 37 °C, 25 °C und 15 °C sind in Tab. 12 zusammengestellt.

dT/dt (mN/sec)	37 °C		25 °C		15 °C
	n.s.		P < 0.0025		
K	0.125 ± 0.012	(35)	0.089 ± 0.019	(17)	0.028 ± 0.003 (10)

Tab. 12: Geschwindigkeit dT/dt des Kraftwiederanstiegs nach Vibration bei Kalium-Depolarisation in Abhängigkeit von der Temperatur

Die Abnahme von dT/dt entspricht der Verlängerung der Zeitkonstanten (Tab. 11), wobei ein signifikanter Unterschied jedoch nur zwischen 37 °C und 15 °C sowie 25 °C und 15 °C angegeben werden kann.

3.2. Kraftparameter

1) Maximalkraft T_{max}

Die Mittelwerte für die Maximalkraft T_{max} bei 37 °C, 25 °C und 15 °C sind in Tab. 13 zusammengestellt.

T_{max} (mN)	37 °C		25 °C		15 °C
	n.s.		n.s.		
K	4.43 ± 0.21	(35)	5.16 ± 0.31	(17)	4.28 ± 0.52 (10)

Tab. 13: Maximalkraft T_{max} nach Vibration bei Kalium-Depolarisation in Abhängigkeit von der Temperatur

Die Maximalkraft T_{max} zeigt keine Temperaturabhängigkeit. Bei 25 °C entwickelt der Trachealmuskel zwar geringfügig mehr Kraft, aber diese Beobachtung ist statistisch nicht signifikant.

2) Kraftamplitude ΔT und relative Hemmung T_0 %

Die Mittelwerte für die Kraftamplitude ΔT und die relative Hemmung T_0 % bei 37 °C, 25 °C und 15 °C sind in Tab. 14 zusammengefaßt.

K	37 °C	25 °C	15 °C
	n.s.		P < 0.005
ΔT (mN)	2.07 ± 0.15 (35)	2.31 ± 0.18 (17)	1.45 ± 0.23 (10)
	n.s.		P < 0.0025
T_0 %	54.08 ± 1.38 (35)	55.55 ± 2.11 (17)	67.41 ± 2.50 (10)

Tab. 14: Kraftamplitude ΔT des Kraftwiederanstiegs nach Vibration und relative Hemmung T_0 % durch die Vibration bei Kalium-Depolarisation in Abhängigkeit von der Temperatur

Bei 37 °C und 25 °C ist keine unterschiedliche Reaktion des Muskels auf die Vibration ersichtlich. Das Verhalten ändert sich signifikant erst bei 15 °C. Für diesen Befund muß möglicherweise die Temperaturabhängigkeit der viskösen Präparateeigenschaften verantwortlich gemacht werden: mit sinkender Temperatur bleibt unter der Vibration mehr Kraft erhalten. Daraus resultiert eine kleinere Amplitude ΔT des Wiederanstiegs nach Vibrationsende. Möglicherweise würde eine Verlängerung der Vibrationsdauer diesen Effekt verhindern.

Zusammenfassend kann man sagen, daß sich mit sinkender Temperatur die Zeitkonstante für den Wiederanstieg der Kraft erhöht und die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung abnimmt. Die Kraftparameter bleiben nahezu unverändert, sieht man einmal von der etwas geringeren Hemmung des Trachealmuskels durch die Vibration bei 15 °C ab. Abb. 15 zeigt diese Zusammenhänge.

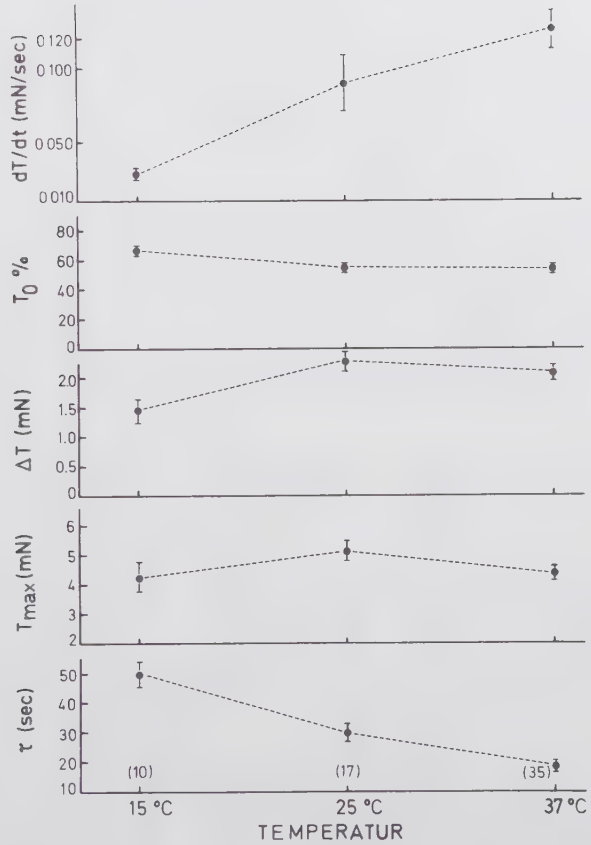


Abb. 15: Einfluß der Temperatur auf Kraft- und Zeitparameter des Kraftwiederanstiegs nach konstanter Vibration

4. Einfluß der Vibrationsamplitude

Die Versuche wurden an 15 Präparaten bei 37 °C durchgeführt. Vibrationsfrequenz (100 Hz) und Vibrationsdauer (2 sec) blieben konstant. Die Vibrationsamplitude variierte in zufälliger Reihenfolge zwischen 10 µm und 160 µm; es erfolgte eine Einteilung in 4 Gruppen:

Gruppe 1: 10 - 20 µm
Gruppe 2: 20 - 40 µm
Gruppe 3: 40 - 80 µm
Gruppe 4: 80 - 160 µm

Der Einfluß der Vibrationsamplitude wird am Beispiel des elektrisch aktivierten Muskels dargestellt. Die Reizstromstärke betrug supramaximal 100 mA. Die für die verschiedenen Parameter ermittelten Werte sind der Tab. 15 zu entnehmen.

EL 37 °C	10-20 µm	P <	20-40 µm	P <	40-80 µm	P <	80-160 µm
n	6		16		19		20
τ (sec)	5.72 ± 1.09	n.s.	4.94 ± 0.66	n.s.	5.59 ± 0.58	n.s.	5.75 ± 0.53
T_{max} (mN)	7.72 ± 1.19	n.s.	6.19 ± 0.57	n.s.	6.38 ± 0.59	n.s.	5.73 ± 0.47
ΔT (mN)	1.14 ± 0.32	n.s.	1.70 ± 0.35	n.s.	2.40 ± 0.40	n.s.	2.76 ± 0.36
T_O %	87.08 ± 1.89	0.05	74.83 ± 3.48	0.025	65.20 ± 2.94	0.0125	55.02 ± 3.09
dT/dt (mN/sec)	0.202 ± 0.045	n.s.	0.384 ± 0.083	n.s.	0.432 ± 0.051	n.s.	0.502 ± 0.054

Tab. 15: Einfluß der Vibrationsamplitude auf Kraft- und Zeitparameter des Kraftwiederanstiegs bei elektrisch aktiviertem Muskel

Zeitkonstante τ und Maximalkraft T_{max} bleiben unverändert, wenngleich eine abnehmende Tendenz der Maximalkraft bei größeren Vibrationsamplituden zu erkennen ist. Erwartungsgemäß steigt die Kraftamplitude ΔT mit zunehmender Vibrationsamplitude an, die relative Kraft T_0 % am Ende der Vibration wird entsprechend kleiner. Hieraus folgt eine deutliche Zunahme der initialen Geschwindigkeit dT/dt des Kraftanstiegs.

Die beste Übersicht über den Einfluß der Vibrationsamplitude ermöglicht eine prozentuale Gegenüberstellung der Parameter des Kraftwiederanstiegs, in der die Werte der Gruppe 4 (80 - 160 µm) jeweils als Bezugswerte genommen wurden (Abb. 16).

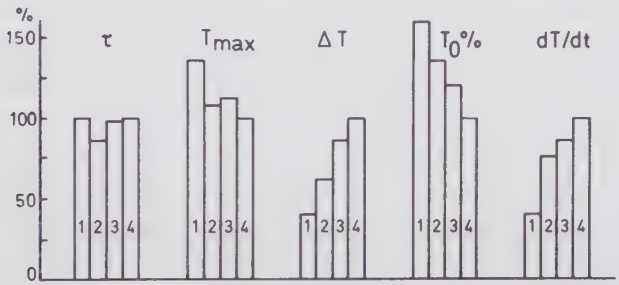


Abb. 16: Prozentuale Gegenüberstellung der Kraft- und Zeitparameter des Kraftwiederanstiegs bei elektrisch aktiviertem Trachealmuskel in Abhängigkeit von der Vibrationsamplitude

Diese Versuchsreihe läßt erkennen, daß die Vibration keinen Einfluß auf die Kinetik des Wiederanstiegs der Kraft besitzt. Damit kann eine Schädigung des kontraktilen Apparates durch die passiven Längenänderungen ausgeschlossen werden. Außerdem gibt es keinen Anhalt dafür, daß die durch eine Vibration induzierte Veränderung der Kontraktionsdynamik über das Vibrationsende hinaus längere Zeit persistiert.

D I S K U S S I O N

1. Molekularer Mechanismus der Kontraktion

Die bisherigen Erkenntnisse dieses Vorgangs sind hauptsächlich durch Untersuchungen am Skelettmuskel gewonnen worden. Da die Grundelemente des kontraktilen Apparates beim glatten Muskel dieselben sind, kann man die gewonnenen Erkenntnisse auch auf den glatten Muskel übertragen. Die Steuerung der Kontraktion erfolgt zwar teilweise unterschiedlich; beim Herz- und Skelettmuskel handelt es sich um ein aktingesteuertes System, beim glatten Muskel um ein myosingesteuertes System (Kendrick-Jones, 1976; Mrwa, Rüegg, 1976; Lebowitz, Cooke, 1979). Diese Unterschiede spielen jedoch bei den hier durchgeführten Untersuchungen keine wesentliche Rolle.

Zunächst soll kurz der molekulare Mechanismus der Kontraktion skizziert werden. Hierbei kann davon ausgegangen werden, daß dieser elementare Kontraktionsprozess bei allen Muskelarten in etwa gleicher Weise abläuft.

Die Filamente Aktin und Myosin liegen weitgehend parallel zueinander. Nach der Gleitfilament-Theorie (Huxley, Hanson, 1954) kommt eine Kontraktion dadurch zustande, daß Aktin- und Myosinfilamente aneinander vorbeigleiten, sich dabei aber selbst nicht verkürzen. Für die Gleitbewegung verantwortlich sind die Myosin-Querbrücken, die von den bipolar angeordneten Myosinköpfen gebildet werden. Am Ort der Aktin-Myosin-Interaktion erfolgt die Umwandlung chemischer Energie in mechanische Arbeit.

Der Grundvorgang der Kontraktion besteht aus einem mechanischen Zyklus, dem bestimmte chemische Reaktionen beigeordnet werden können. In Anlehnung an Ulbrich (1975) und Johansson (1978) läßt sich dieser Ablauf in einer Darstellung beschreiben (Abb. 17).

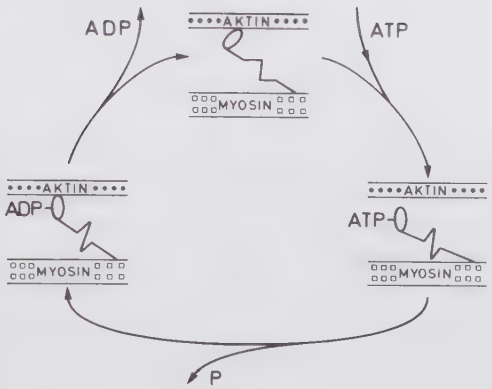


Abb. 17: Myosin-Querbrückenzyklus und ATP - ADP - System

Der Ablauf des Querbrückenzyklus gliedert sich in folgende Teilschritte:

a) Dissoziation von Aktomyosin in Aktin und Myosin. Die Querbrücke befindet sich in der Ausgangsstellung (90° - Stellung), am Myosinkopf ist ATP angelagert.
b) Nach Abspalten eines Phosphatrestes (P) ist die Affinität des Myosinkopfes zum Aktin erhöht; es findet eine Anheftung statt, ohne daß sich die Kopfstellung ändert: Assoziation von Aktomyosin ohne Krafterzeugung.
c) ADP dissoziiert vom Myosinkopf in das Zellplasma. Der Myosinkopf kann jetzt spontan in die 45° - Stellung schwenken, wobei die elastischen Elemente der Querbrücke gespannt werden.
d) Durch Anlagerung von ATP kommt es zur Dissoziation des Aktomyosins, der Myosinkopf geht in die 90° - Stellung zurück.

Der eigentlich energieverbrauchende Schritt ist die Loslösung der Querbrücken vom Aktin und nicht, wie früher angenommen, das Anheften derselben, da dieser Vorgang durch die erhöhte Affinität zwischen Myosinkopf und Aktinfaden spontan verläuft (Rüegg, 1976).

2. Reaktionsmodell der Aktin-Myosin-Interaktion

Nach den Modellvorstellungen von Klemt et al. (1980) läßt sich der Myosin-Querbrückenzyklus durch folgende Reaktionsgleichung beschreiben:

$$[A] + [M] \underset{k_d}{\overset{k_a}{\rightleftharpoons}} [AM] \qquad (1)$$

Dabei bedeutet [A] die Konzentration an Aktin, [M] die Konzentration an Myosin und [AM] die Konzentration an Aktomyosin, d.h. an assoziiertem Aktin-Myosin-Komplex. Dieser Komplex bildet sich mit einer Konstanten k_a (1/mol • sec) und dissoziiert mit einer Konstanten k_d (1/sec). Im Gleichgewichtszustand, wenn der aktivierte Muskel eine stabile Kraft entwickelt hat, ist das Verhältnis k_a/k_d durch das Massenwirkungsgesetz gegeben:

$$\frac{k_a}{k_d} = \frac{[AM]}{[A] \cdot [M]} \qquad (2)$$

Die Kinetik der Kontraktion läßt sich untersuchen, wenn das Schwergewicht der Reaktion - entsprechend der Reaktionsgleichung (1) - von der linken auf die rechte Seite verlagert wird. Hierfür stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

a) Bei der Aktivierung wird durch Erhöhung der intrazellulären Calciumionen-Konzentration die Konzentration des verfügbaren Myosins erhöht. Der dabei resultierende Kraftanstieg wird - neben dem Zeitbedarf für diese Aktivierungsprozesse - von der Größe k_a bestimmt (k_d kann als relativ kleiner Wert vernachlässigt werden).

b) Durch Längsvibration des aktivierten Muskels wird die Dissoziationskonstante k_d plötzlich stark erhöht. Hierdurch fällt die Konzentration an Aktomyosin und damit die aktive Kraft, die Konzentration an Aktin und Myosin steigt. Das Gleichgewicht verschiebt sich in Reaktion (1) durch Begünstigung der Rückreaktion auf die linke Seite. Es besteht darüberhinaus die Möglichkeit einer Reduktion der Bildungsrate von Querbrücken (Klemt, Peiper, Speden, Zilker, 1980). Es gibt jedoch keinen Beweis dafür, daß durch die Vibration die Eigenschaften der Muskelmembran geändert werden (Ljung, Sivertsson, 1975). Eine Instabilität

der Calciumionen-Konzentration ist ebenso auszuschließen, da die Vibration zu einem Zeitpunkt erfolgt, an dem das aktivierte Präparat eine stabile Kraft entwickelt hat; das System der Calcium-Freisetzung und Calcium-Speicherung befindet sich im Gleichgewicht und spielt für die Kinetik der Kraftentwicklung keine Rolle.

Nach Abschalten des Vibrators kehrt die Geschwindigkeitskonstante k_d rasch zum Ausgangswert zurück. Mit dem Kleinerwerden von k_d steigt die aktive Kraft, bis sich der vorherige Gleichgewichtszustand wieder eingestellt hat. Die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung wird durch die Kinetik der obigen Reaktion bestimmt. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist die Wiederanheftung der durch die Vibration gelösten Querbrücken; dies entspricht der Geschwindigkeitskonstanten k_a.

Nach der Modellvorstellung der Reaktionsgleichung (1), die auf Klemt, Peiper, Speden und Zilker (1980) zurückgeht, sollten Kraft- und Zeitparameter der Kraftentwicklung unabhängig voneinander variiert werden können. Es soll weiterhin geprüft werden, welchen Einfluß Aktivierungsdauer, Aktivierungsart, Temperatur und Vibrationsamplitude auf die Parameter der Reaktionsgleichung besitzen.

2.1. Einfluß der Aktivierungsdauer

Die Kraftparameter bleiben bei dem durch kaliumreiche Lösung aktivierten Trachealmuskel unabhängig von der Aktivierungsdauer im wesentlichen gleich. Die geringfügig abnehmende Tendenz der Maximalkraft (von 5.62 ± 0.25 mN bei 685 sec auf 4.43 ± 0.21 mN bei 2129 sec, Tab. 3) sowie die ab einer Aktivierungszeit von ca. 2100 sec größer werdende Zeitkonstante (15.80 ± 0.57 sec bei 685 sec, 17.92 ± 0.81 sec bei 2129 sec, Tab. 3) deuten auf Ermüdungserscheinungen, also eine energetische Insuffizienz des aktivierten Präparates, hin. Möglicherweise verläuft die intrazelluläre Energiebereitstellung in Form der ATP-Synthese nicht mehr mit genügend großer Geschwindigkeit.

Durch die Aktivierungsdauer werden in der Reaktionsgleichung (1) die Werte der Geschwindigkeitskonstanten k_a und k_d verändert, nicht aber deren Verhältnis, da dieses nach dem Massenwirkungsgesetz im Gleichgewichtszustand gegeben ist (Gleichung (2)).

Während der elektrischen Reizung ergeben sich bei kurzer Aktivierungsdauer wesentlich kürzere Werte für die Zeitkonstante (Abb. 7). Dafür dürfte der erheblich schnellere Zeitablauf der Aktivierungsprozesse verantwortlich gemacht werden. Dieser Aspekt wird im folgenden Kapitel weiter diskutiert.

Bei einer Aktivierungsdauer über 10 sec ergeben die Versuche mit elektrischer Reizung einen signifikanten Anstieg der Zeitkonstanten (vgl. ebenfalls Abb. 7). Eine solche Zunahme der Zeitkonstanten kann bei dem durch Kalium aktivierten Muskel nicht nachgewiesen werden, da der Zeitbedarf der Aktivierungsprozesse die Geschwindigkeit der Kraftentwicklung limitiert.

Eine Abhängigkeit der Kontraktionskinetik von der Aktivierungsdauer wurde von Klemt et al. (1980) auch für die Portalvene beschrieben und im Sinne einer Verbesserung des Wirkungsgrades der Kontraktion (Verbesserung der Halteökonomie) gedeutet: durch eine Verlangsamung der Geschwindigkeit des Elementarprozesses werden - bei gleicher Kraftentwicklung - weniger Moleküle ATP pro Zeiteinheit verbraucht. Weiterhin wurden bei der Bestimmung der Querbrückenkinetik mittels der sogenannten "lastfreien" Verkürzungsgeschwindigkeit V_{max} geringere Werte für tonisch aktivierte Präparate der Portalvene, der Harnblase oder der A. carotis gefunden, wenn diese Parameter mit denjenigen verglichen werden, die am elektrisch gereizten Präparat erhalten wurden (Herlihy, Murphy, 1974; Murphy, 1976; Hellstrand, 1977, 1979; Johansson, Hellstrand, Uvelius, 1978). Diese beobachtete Abnahme der Kontraktionskinetik ist offenbar weder auf die unterschiedliche Aktivierungsart (Elektrische Feldreizung - Kalium-Depolarisation), noch auf die verschiedene Versuchstechnik (nachbelastete isotone Kontraktionen - "Quick-Release"-Technik) zurückzuführen, sondern erklärt sich vermutlich über die Aktivierungsdauer.

2.2. Einfluß der Aktivierungsart

2.2.1. Parameter bei Aktivierung

Die Zeitkonstante ist in hohem Maße abhängig von der Aktivierungsart. Es wurde gezeigt, daß der isolierte Trachealmuskel bei elektrischer Reizung die kürzeste Zeitkonstante aufweist (5.60 ± 0.73 sec), mit Abstand gefolgt von der Zeitkonstanten bei Kalium-Depolarisation (14.95 ± 0.93 sec). Am langsamsten erfolgte die Kraftentwicklung unter Acetylcholin-Aktivierung (22.80 ± 4.35 sec, Tab. 4).

Bei der elektrischen Reizung befindet sich der Muskel in einem elektrischen Feld zwischen zwei Platinelektroden (vgl. Methodik, Kapitel 4.3.). Mit Einschalten des elektrischen Stroms wird das Präparat sofort und über seine ganze Länge aktiviert. Dabei erfolgt die Acetylcholin-Freisetzung aus allen Speichern gleichzeitig; der Transmitter steht mit einer sehr kurzen Latenz nach Einschalten des elektrischen Stroms an allen postsynaptischen Membranen zur Verfügung.

Im Unterschied hierzu spielen bei der direkten Aktivierung durch Acetylcholin und bei der Depolarisation durch kaliumreiche Lösung Diffusionsprozesse eine entscheidende Rolle. Nach Einpipettieren von Acetylcholin-Stammlösung in die Tyrodelösung bzw. nach Einfüllen von Kalium-Tyrodelösung in den Acrylglasbehälter der Versuchsanordnung (Abb. 1) muß erst eine gewisse Zeitspanne verstreichen, in der das Acetylcholin zu den Membranrezeptoren bzw. das Kalium zu den Muskelzellmembranen diffundiert. Die Kontraktion wird langsam aufgebaut, da nicht alle Muskelzellen gleichzeitig aktiviert werden, wie das bei der elektrischen Feldreizung der Fall ist. Daraus erklären sich die großen Unterschiede zwischen der Zeitkonstanten bei elektrischer Reizung einerseits und den Zeitkonstanten bei Kalium-Depolarisation und Acetylcholin-Aktivierung andererseits. Die Unterschiede zwischen den beiden letztgenannten Aktivierungsarten sind möglicherweise auf die verschiedenen Diffusionsgeschwindigkeiten vom Kaliumion und vom Acetylcholin-Molekül zurückzuführen.

Wenn die Diffusionsprozesse bei der Kalium- bzw. Acetylcholinaktivierung abgelaufen sind, nimmt die Kraft zu und pegelt sich schließlich bei einem stabilen Maximalwert ein. Dieser ist nicht signifikant verschieden von der durch elektrische Reizung erzielten Maximalkraft. Hin- und Rückreaktion der Reaktionsgleichung (1) befinden sich im Gleichgewicht. Die Konzentration an [AM] erreicht letztlich bei allen Aktivierungsarten den gleichen Wert.

2.2.2. Parameter nach Vibration

Beim Kraftwiederanstieg nach Vibration spielen Diffusionsprozesse keine Rolle mehr. Vor Vibrationsbeginn befindet sich die Reaktion (1) im Gleichgewicht; der Muskel hat eine stabile Maximalkraft entwickelt. Trotz bereits abgelaufener Diffusionsprozesse stehen die Zeitkonstanten des Kraftwiederanstiegs nach Vibration bei den drei Aktivierungsarten in einem ähnlichen Verhältnis zueinander wie bei der Kraftentwicklung während der Aktivierung. Die kürzeste Zeitkonstante des Kraftwiederanstiegs nach Vibration weist der Muskel unter elektrischer Aktivierung auf (5.75 ± 0.53 sec), gefolgt vom Wert bei Kalium-Depolarisation (17.92 ± 0.81 sec). Der diesmal auffallend große Wert bei Acetylcholin-Aktivierung (44.19 ± 4.87 sec, Tab. 6) ließ, wie bereits angedeutet (vgl. Ergebnisse, Kapitel 2.2.1.), vermuten, daß die Kraftentwicklung keinen monoexponentiellen Verlauf zeigt, sondern aus einer schnellen und einer langsamen Phase besteht. Diese Beobachtung wurde durch eine genaue rechnerische Analyse mittels einer Linearisierung der Exponentialfunktion, die über die FIT-Prozedur dem Verlauf der Kraftentwicklung approximiert war, bestätigt (Abb. 10). Es kann davon ausgegangen werden, daß der Kraftentwicklung unter Acetylcholin-Aktivierung in einigen Fällen ein 2-Komponenten-System zugrunde liegt. Eine weitergehende Klärung dieser Frage wurde aber in der vorliegenden Arbeit nicht angestrebt.

Die Werte für die Zeitkonstanten des Kraftanstiegs nach Vibration sind insgesamt auch größer als die bei der Aktivierung. Eine Erklärung findet diese Tatsache im Einfluß der

Aktivierungsdauer, der zumindest bei elektrischer Reizung nachgewiesen werden konnte (Abb. 7), während sich unter Kalium-Depolarisation lediglich eine Tendenz zur Verlangsamung der Zeitparameter ab ca. 2100 sec aufzeigen ließ (Tab. 3). Da eine Vibration erst nach längerer Aktivierungsdauer vorgenommen wurde, erfolgten die Vibrationsversuche also in einem Bereich, in dem sich die Geschwindigkeit der Energiebereitstellung - und nur diese kann nach der dargelegten Modellvorstellung für die langsamere Zeitkonstante verantwortlich sein - bereits verlangsamt und auf einen stabilen Wert eingestellt hatte. Deswegen konnte auch mit der hier angewendeten Methodik kein Einfluß der Aktivierungsdauer bei Kalium-Depolarisation nachgewiesen werden.

Wie bei der Aktivierung selbst wurde auch beim Kraftanstieg nach Vibration deutlich, daß die drei Aktivierungsarten einen großen Einfluß auf die Geschwindigkeitskonstante k_a der Reaktionsgleichung (1) haben, nicht jedoch auf die Anzahl der angehefteten Querbrücken; die Konzentration von Aktomyosin und damit die aktiv entwickelte Kraft sind nämlich nach erfolgtem Kraftwiederanstieg bei allen Aktivierungsarten gleich groß.

Interessant ist weiter der Befund, daß beim kaliumdepolarisierten Muskel die aktive Kraft am Ende der Vibration nur noch 45.61 ± 2.72 % der vorherigen Maximalkraft beträgt. Eine Vibration während Acetylcholin-Aktivierung ruft dagegen eine Hemmung bis auf 57.01 ± 2.41 % hervor, während elektrischer Reizung bis auf 55.02 ± 3.09 % (Tab. 10), jeweils gemessen an der vorher erreichten Maximalkraft. Bei gleicher Vibrationsstärke werden beim kaliumdepolarisierten Muskel mehr Querbrücken gelöst als bei anderen Aktivierungsarten, d.h. k_d wird hier deutlicher erhöht. Aus den experimentellen Untersuchungen war keine Erklärung für dieses Phänomen abzuleiten.

2.3. Einfluß der Temperatur

Mit abnehmender Temperatur wird die Kinetik der Reaktion (1) verändert. Hin- und Rückreaktion verlaufen langsamer, die Geschwindigkeitskonstanten k_a und k_d nehmen ab. Bis zur Gleichgewichtseinstellung vergeht eine größere Zeitspanne. Die im Gleichgewichtszustand erzielte Maximalkraft, die der Konzentration an Aktomyosin entspricht, darf aber, wenn die Modellvorstellung ihre Gültigkeit behalten soll, nicht verändert sein.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Zeitparameter des Kraftwiederanstiegs nach Vibration während Kalium-Depolarisation mit abnehmender Temperatur größer werden (Tab. 11 und 12), wie es nach dem Modell zu erwarten war. So nimmt z.B. die Zeitkonstante von 17.92 ± 0.81 sec bei 37 °C bis auf 50.25 ± 4.20 sec bei 15 °C zu. Für den Temperatursprung von 25 °C auf 37 °C wurde ein Q_{10} - Wert von 1.51 errechnet. Dieser Q_{10} - Wert entspricht der Temperaturabhängigkeit der "lastfreien" Verkürzungsgeschwindigkeit V_{max} an der Portalvene (Peiper, Laven, Ehl, 1975).

Bei den Kraftparametern des Kraftwiederanstiegs nach Vibration während Kalium-Depolarisation muß man unterscheiden zwischen Maximalkraft und Kraftamplitude bzw. relativer Hemmung im Verhältnis zur Maximalkraft. Die Maximalkraft bleibt konstant und bestätigt so die Modellvorstellung. Dieser Befund am Trachealmuskel der Ratte steht damit im Gegensatz zu der nachgewiesenen positiven Inotropie des Herzmuskels bei erniedrigter Temperatur; hier wird durch die verlängerte Aktionspotentialdauer der Calciumionen-Einstrom verbessert und somit die Kontraktionskraft erhöht (Kaufmann, Fleckenstein, 1965; Langer, Brady, 1968; Penefsky, 1968). Die Amplitude des Kraftwiederanstiegs und die relative Hemmung im Verhältnis zur Maximalkraft unterscheiden sich am Trachealmuskel bei 37 °C und 25 °C nicht. Eine signifikante Änderung erfolgt erst bei einem weiteren Absenken der Temperatur auf 15 °C. Der aktivierte Muskel reagiert bei 15 °C auf eine Vibration gleicher Amplitude mit einem geringeren Kraftverlust als bei 25 °C bzw. 37 °C. Die Geschwindigkeitskonstante k_d erreicht

hier nicht den gleichen Wert wie bei den höheren Temperaturen, da der glatte Muskel bei 15 °C eine erhöhte Viskosität aufweist. Um den gleichen Grad der Erschlaffung zu erzielen wie bei 37 °C und 25 °C, wäre eine Verlängerung der Vibrationsdauer nötig gewesen.

2.4. Einfluß der Vibrationsamplitude

Die Einwirkung der Vibrationsamplitude auf die Reaktionsgleichung (1) muß in einer Veränderung von k_d bestehen. Je nach Größe der Vibrationsamplitude wird die Geschwindigkeitskonstante k_d mehr oder weniger erhöht und damit das Gleichgewicht dieser Reaktion entsprechend auf die linke Seite verschoben. Die Reproduzierbarkeit dieses Vorgangs zeigt sich darin, daß man bei Vibrationen mit gleicher Amplitude immer wieder dasselbe Ausmaß der Hemmung erhält. Die Variation der Vibrationsamplitude darf nach der Modellvorstellung keinen Einfluß haben auf die Konstante k_a und damit auf die Zeitkonstante des Kraftwiederanstiegs. Ebenso unverändert bleiben muß die Maximalkraft.

Diese Forderungen werden durch die beschriebenen Ergebnisse erfüllt (Tab. 15, Abb. 16). Was sich bei größer oder kleiner werdender Vibrationsamplitude notwendigerweise ändern muß, ist die Amplitude des Kraftwiederanstiegs und damit die relative Hemmung im Verhältnis zur Maximalkraft. Am deutlichsten wird diese stufenweise Abhängigkeit durch die prozentuale Gegenüberstellung der Kraft- und Zeitparameter des Kraftwiederanstiegs in Abb. 16. Das Ausmaß der Hemmung wird bestimmt von der Anzahl der Querbrücken, die durch die Vibration gelöst werden. Zeitkonstante und aktiv entwickelte Maximalkraft bleiben hiervon unbeeinflußt.

Am Gefäßmuskelpräparat der Portalvene der Ratte wurden von Klemt et al. (1980) ähnliche Resultate erhoben. Auch hier war die Zeitkonstante des Kraftwiederanstiegs nahezu unabhängig von der Vibrationsamplitude.

3. Getrennte Beeinflussung von Kraft- und Zeitparametern

Es ist von besonderem Interesse, daß unter den beschriebenen Versuchsbedingungen Kraft- und Zeitparameter der Kontraktion am Trachealmuskel in unterschiedlicher Stärke beeinflußt werden können.

Je nach dem Ausmaß der Vibrationsamplitude wird die Konzentration der Reaktionsprodukte auf der linken Seite der Reaktionsgleichung (1) und damit die Kraftentwicklung verändert (Abb. 16). Der Wiederanstieg der Kraft erfolgt mit unveränderter Zeitkonstante unabhängig von der Vibrationsamplitude. Das bedeutet, daß eine vibrationsbedingte Veränderung der Reaktionskonstanten k_a und k_d nach dem Ende der Vibration nicht persistiert. Die Konstanz von T_{max} beweist, daß auch eine Vibration mit großer Amplitude keinen schädigenden Einfluß auf den Kontraktionsapparat besitzt.

Eine Veränderung der Zeitparameter bei konstanten Kraftparametern wurde von Peiper und Laven (1976) als tachytroper Effekt bezeichnet. Durch Temperaturvariation am Trachealmuskel (Abb. 15) wie auch an der Portalvene (Klemt, Peiper, 1978) oder an der Aorta der Ratte (Peiper, Wende, Wullstein, 1969) wird die Kraftentwicklung kaum beeinflußt. Die entwickelte Kraft ist durch die Anzahl der aktivierten Querbrücken gegeben; eine konstante Kraft bedeutet somit eine konstante Anzahl von Interaktionsorten.

Die konstante Kraftentwicklung in der vorliegenden Versuchsreihe spricht für eine relativ gleichmäßige Temperaturbeeinflussung von k_a und k_d, so daß das Verhältnis k_a/k_d und damit die maximal entwickelte Kraft konstant bleibt. Die Konzentration der Reaktionsprodukte selbst wird durch die Versuchsbedingungen kaum verändert.

Demgegenüber zeigen die Zeitparameter (Geschwindigkeit des Kraftwiederanstiegs und Zeitkonstante) am Trachealmuskel eine ausgeprägte Temperaturabhängigkeit (Abb. 15), die den Effekten an der Portalvene (Q_{10} von V_{max}, der "lastfreien" Verkürzungsgeschwindigkeit = 1.56; Peiper, Laven, Ehl, 1975) entsprechen, obwohl diese mit einer anderen Methodik (nachbelastete isotone Kontraktionen) erhoben wurden. Die initiale Geschwindigkeit

dT/dt des Kraftanstiegs wird sowohl von der Kraft als auch von der Zeitkonstanten beeinflußt. Daher ist dieser Parameter temperaturabhängig (infolge der Veränderung der Reaktionskonstanten durch die Temperatur, Abb. 15); weiter ist er abhängig von der Vibrationsamplitude (infolge der Veränderung der Konzentration der Reaktionsprodukte, Abb. 16).

Ähnliche tachytrope Wirkungen traten bei langer Aktivierungsdauer unter elektrischer Feldreizung auf (Abb. 7). Die Zunahme der Zeitkonstanten bei fast unveränderter Kraftentwicklung (im Bereich einer Aktivierungsdauer zwischen 50 und 1000 sec) ist dem Temperatureffekt durchaus vergleichbar.

Die getrennte Beeinflussung der Kraft- und Zeitparameter ist ein Hinweis dafür, daß mit der einfachen Modellvorstellung der Reaktionsgleichung (1) die Verhältnisse des Kraftanstiegs bei der Aktivierung oder nach Vibration des Trachealmuskels richtig wiedergegeben werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Am isolierten Trachealmuskel der Ratte wurde die Muskelkontraktilität durch Analyse des Wiederanstiegs der Kraft nach einer Längsvibration des Präparates bestimmt. Die Kontraktilität spiegelt sich in der Zeitkonstanten des monoexponentiellen Kraftanstiegs wieder. Kraftentwicklung und Kontraktilität wurden in Abhängigkeit von der Aktivierungsdauer, der Aktivierungsart und der Temperatur untersucht.

1) Im Verlauf einer tonischen Aktivierung durch kaliumreiche Lösung kommt es zu einer geringfügigen Kraftabnahme, wohingegen während einer durch elektrische Feldreizung erzeugten Daueraktivierung eine deutliche Kontraktilitätsabnahme gefunden wurde, die auf eine Verlangsamung der zyklischen Aktin-Myosin-Interaktionen zurückgeführt wird.

2) Die Präparataktivierung durch elektrische Feldreizung, Kalium-Depolarisation oder Acetylcholin-Applikation erzeugte praktisch gleich starke Kraftentwicklungen; der Aufbau der Maximalkraft während der Aktivierungsphase erfolgte jedoch bei elektrischer Feldreizung deutlich rascher als bei den anderen Aktivierungsarten. Dies wird über die bei Kalium-Depolarisation und bei Acetylcholin-Aktivierung notwendigen Diffusionsprozesse erklärt, die die Geschwindigkeit limitieren.

3) Während die Kraftentwicklung praktisch keine Temperaturabhängigkeit zeigte, war die Kontraktilität in hohem Maße temperaturabhängig. Die mit sinkender Temperatur beobachtete Verlangsamung des elementaren Kontraktionsprozesses wies einen Q_{10} - Wert von 1.51 für den Temperatursprung von 25 °C auf 37 °C auf.

4) Änderungen der Vibrationsamplitude beeinflussen das Ausmaß der Kontraktionshemmung durch Vibration und damit die Amplitude des Wiederanstiegs der Kraft nach Vibrationsende, wobei jedoch die Kontraktilität von der Vibrationsamplitude unabhängig ist.

5) Kraft- und Geschwindigkeitsparameter der Kraftentwicklung können unabhängig voneinander variiert werden. Dies entspricht einem Reaktionsmodell der Kontraktion, in welchem die Kontraktilität als Assoziationskonstante einer monomolekularen chemischen Reaktion, und die entwickelte Kraft als Substratkonzentration angesehen wird. Die vorgelegten Befunde zeigen, daß die Analyse des exponentiellen Kraftanstiegs nach Längsvibration eine geeignete Methode ist, um Fragen der Muskelkontraktilität am Trachealmuskel zu untersuchen.

Aufrichtigen Dank möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. Ulrich Peiper aussprechen. Sein unermüdliches, kritisches Interesse sowie seine nahezu unerschöpfliche Geduld und Hilfsbereitschaft haben mir die Erstellung dieser Arbeit unschätzbar erleichtert.

Weiter gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr. med. Erich Bauereisen, zum einen dafür, daß er es mir ermöglichte, an seinem Institut die Grundlagen wissenschaftlichen Arbeitens zu erlernen, zum anderen für seine Bereitschaft, das Korreferat zu übernehmen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

BAUEREISEN, E. — Die Dynamik des Herzens im natürlichem Kreislauf. In: Vorträge der Erlanger Physiologentagung 1970. (Herausgeber: Keidel, W.D. und Plattig, K.-H.) , 1 - 12 Springer (1971)

HELLSTRAND, P. — Oxygen consumption and lactate production of the rat portal vein in relation to its contractile activity. Acta physiol. scand. 100, 91 - 106 (1977)

HELLSTRAND, P. — Mechanical and metabolic properties related to contraction in smooth muscle. Acta physiol. scand. 464, 1-54 (1979)

HELLSTRAND, P. JOHANSSON, B. — The force-velocity relation in phasic contractions of venous smooth muscle. Acta physiol. scand. 93, 157 - 166 (1975)

HELLSTRAND, P. JOHANSSON, B. RINGBERG, A. — Influence of extracellular calcium on isometric force and velocity of shortening in depolarisized venous smooth muscle. Acta physiol. scand. 84, 528 - 537 (1972)

HERLIHY, J.T. MURPHY, R.A. — Force-velocity and series elastic characteristics of smooth muscle from the hog carotid artery. Circul. Res. 34, 461 - 466 (1974)

HILL, A.V.
The heat of shortening and the dynamic constants of muscle.
Proc. Roy. Soc. London Ser. B 126, 136 - 195 (1938)

HUXLEY, H.E.
HANSON, J.
Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation.
Nature (London) 173, 973 - 976 (1954)

JOHANSSON, B.
Processes involved in vascular smooth muscle contraction and relaxation.
Circul. Res. 43, 14 - 20 (1978)

JOHANSSON, B.
HELLSTRAND, P.
UVELIUS, B.
Responses of smooth muscle to quick load change studied at high time resolution.
Blood vessels 15, 65 - 82 (1978)

KAUFMANN, R.
FLECKENSTEIN, A.
Die Bedeutung der AP-Dauer und der Ca^{++}-Ionen beim Zustandekommen der positiv-inotropen Kältewirkungen am Warmblütermyokard.
Pflügers Arch. 285, 1 - 18 (1965)

KENDRICK-JONES, J.
Myosin-linked calcium regulation.
In: 26. Mosbach-Symposium on Molecular Basis of Motility.
(Eds.: Heilmeyer, L.M.G., Rüegg, J.C., Wieland, T.), 122 - 136
Springer (1976)

KLEMT, P.
PEIPER, U.

The dynamics of cross-bridge movement in vascular smooth muscle estimated from a single isometric contraction of the portal vein: the influence of temperature and calcium.
Pflügers Arch. 378, 31 - 36 (1978)

KLEMT, P.
PEIPER, U.
SPEDEN, R.N.
ZILKER, F.

The kinetics of post-vibration tension recovery of the isolated rat portal vein.
J. Physiol. (im Druck)

LANGER, G.A.
BRADY, A.J.

The effect of temperature upon contraction and ionic exchange in rabbit ventricular myocardium.
J. gen. Physiol. 52, 682 (1968)

LEBOWITZ, E.A.
COOKE, R.

Phosphorylation of uterine smooth muscle myosin permits actin-activation.
J. Biochem. (Tokyo) 85, 1489-1494 (1979)

LJUNG, B.
SIVERTSSON, R.

The inhibitory effect of vibrations on tension development in vascular smooth muscle.
Acta physiol. scand. 85, 428 - 430 (1972)

LJUNG, B.
SIVERTSSON, R.

Vibration induced inhibition of vascular smooth muscle contraction.
Blood vessels 12, 38 - 52 (1975)

LJUNG, B.
HALLBÄCK, M.
SIVERTSSON, R.
FOLKOW, B.

Oxygen consumption and contractile force during vibrations of cat soleus muscle.
Acta physiol. scand. 100, 347-353 (1977)

MRWA, U.
RÜEGG, J.C.

Calcium activation of vascular contractile proteins.
In: Ionic actions on vascular smooth muscle.
(Ed.: Betz, E.), 12 - 16
Springer (1976)

MURPHY, R.A.

Contractile system function in mammalian smooth muscle.
Blood vessels 13, 1 - 23 (1976)

PEIPER, U.
LAVEN, R.

Noradrenalin and pH-effects at the membrane of vascular smooth muscle.
In: Ionic actions on vascular smooth muscle.
(Ed.: Betz, E.), 56 - 60
Springer (1976)

PEIPER, U.
LAVEN, R.
EHL, M.

Force velocity relationships in vascular smooth muscle: the influence of temperature.
Pflügers Arch. 356, 33 - 45 (1975)

PEIPER, U.
WENDE, W.
WULLSTEIN, H.K.

Der Einfluß von Temperatur, Vorspannung und Propranolol auf die Noradrenalin-Wirkung am isolierten Gefäßstreifen der Rattenaorta.
Pflügers Arch. 305, 167 - 176 (1969)

PENEFSKY, Z.J. Effects of hypothermia and stretch on contraction and relaxation of cardiac muscle.
Amer. J. Physiol. 214, 730 - 736 (1968)

RÜEGG, J.C. Muskel.
In: Einführung in die Physiologie des Menschen.
(Herausgeber: Schmidt, R.F., Thews, G.), 65 - 82
Springer (1976)

ULBRICH, M. Wirkung mechanischer Faktoren auf die Inkorporation von ^{32}P-Phosphat in Adenosintriphosphat bei glycerinextrahierten Insektenmuskeln.
Dissertation, Bochum (1975)

L E B E N S L A U F

Name:	Bruno Rudolf Oßmann
geboren:	18. September 1954
Geburtsort:	Nürnberg
wohnhaft:	8700 Würzburg, Pleichertorstr. 12
Familienstand:	verheiratet
Konfession:	römisch-katholisch
Schulbildung:	1961 - 1962 Volksschule in Kirchenlaibach/Oberfranken
	1962 - 1965 Volksschule in Randersacker/Unterfranken
	1965 - 1974 Wirsberg-Gymnasium in Würzburg
	1974 Abitur
Hochschulausbildung:	1974 - 1979 Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
	1975 Naturwissenschaftliche Vorprüfung
	1977 Zahnärztliche Vorprüfung
	1980 Zahnärztliche Prüfung

Würzburg, den 25. August 1980

Bruno R. Oßmann

Andreas Staudenraus Druckerei GmbH · Münzstraße 4 · 8700 Würzburg